



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

International Application of  
**DEFOSSA, et al.**

Examiner: Not Yet Known

Group Art Unit.: Not Yet Known

Application No.: 10/763,877

Filed: **January 23, 2004**

Title: **CARBONYLAMINO-SUBSTITUTED  
ACYL PHENYL UREA  
DERIVATIVES, PROCESS FOR  
THEIR PREPARATION AND THEIR  
USE**

**CERTIFICATE OF MAILING (37 CFR 1.8a)**

I hereby certify that this paper (along with any referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P. O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Date of Deposit March 11, 2004

Jonas Pierre, Sr.

(Type or print name of person mailing paper)

(Signature of person mailing paper)

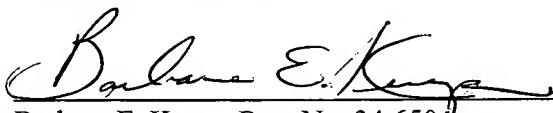
Mail Stop Patent Application  
Commissioner for Patents  
P. O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION AND REQUEST FOR ENTRY  
OF PRIORITY PAPERS 37 C.F.R. § 1.55(a)**

Applicants submit herewith certified copies of German application, 103 02 452.2, filed on January 23, 2003, for which priority is claimed in the above-identified application.

This submission and request for entry is being made to satisfy the requirements under 35 U.S.C. § 119. Please note that no fees are associated with the entry of the priority documents since they are being timely submitted prior to the date the issue fee is due.

Respectfully submitted,

  
Barbara E. Kurys, Reg. No. 34,650  
Attorney/Agent for Applicant

Aventis Pharmaceuticals Inc.  
Patent Department  
Route #202-206 / P.O. Box 6800  
Bridgewater, New Jersey 08807-0800  
Telephone (908) 231-2965  
Telefax (908) 231-2626

Aventis Docket No. DEAV2003/0004 US NP



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 103 02 452.2

**Anmeldetag:** 23. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Carbonylamino-substituierte Acyl-phenyl-  
harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung  
und deren Verwendung

**IPC:** C 07 C, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 4. August 2003  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident  
Im Auftrag

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Klostermeyer'.

Klostermeyer

## Beschreibung

- 5 Carbonylamino-substituierte Acyl-phenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung

Die Erfindung betrifft Carbonylamino-substituierte Acyl-phenyl-harnstoffderivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

10

In WO 9946236 (Novo Nordisk) werden Carbonylamino-substituierte Acyl-phenyl-harnstoffderivate (Beispiel 1) mit Wirkung bei Typ 2 Diabetes beschrieben.

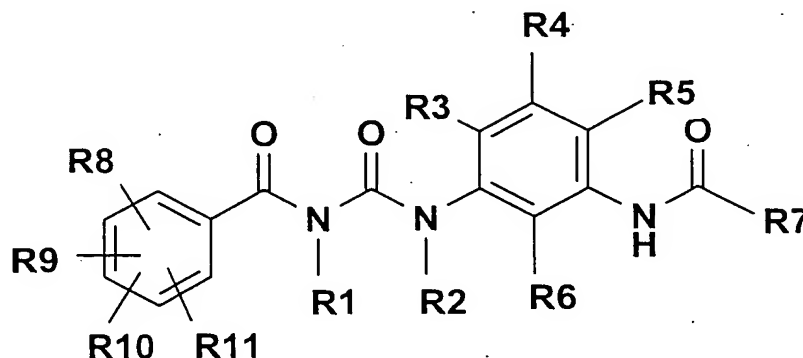
15

In WO 00/07991 (PCT/GB99/02489 Astra Zeneca) werden Amidderivate als Inhibitoren der Bildung von Cytokinen beschrieben.

20

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, mit denen eine Prävention und Behandlung von Diabetes Typ II möglich ist. Die Verbindungen sollten dazu insbesondere eine therapeutisch verwertbare Blutzucker senkende Wirkung entfalten.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I,



25

worin bedeuten

R8, R9, R10, R11 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

R1, R2 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> substituiert sein kann, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-COOH oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, O-Phenyl, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-COOR12, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R13)(R14) substituiert sein können;

R7 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR12, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, Heterocyclischer Rest, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> oder N(R13)(R14) substituiert sein können und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

R12 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der

Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

wobei R13 und R14 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring bilden können, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R21)(R22) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

R21, R22 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgenden Bedeutung haben:

R5 gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R7 gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R8, R9, R10, R11 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R1, R2 H;

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, O-Phenyl, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-COOR12, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R13)(R14), substituiert sein können;

R7 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR12, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> oder N(R13)(R14) substituiert sein können und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

R12 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann; wobei R13 und R14 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring bilden können, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R21)(R22) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

R21, R22 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgenden Bedeutung haben:

R5 gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R7 gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin ein oder mehrere Reste folgende Bedeutung haben:

R8, R9, R10, R11 unabhängig von einander H, F oder Cl;

R1, R2, R4, R6 H;

15

R3, R5 unabhängig voneinander H, Cl, OR12, COOR12, N(R13)(R14) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

20

R7 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F, OR12, COOR12 oder N(R13)(R14) substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR12, Phenyl, wobei Phenyl mehrfach mit F, OMe oder OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, Benzyl, wobei dessen Phenylring mit OMe substituiert sein kann, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Indolylcarbonyl, Benzofuranyl, wobei Benzofuranyl mit Cl oder OMe substituiert sein kann;

25

R12 H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann;

R13, R14 unabhängig voneinander H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl; und wobei

30

R13 und R14 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden können;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgenden Bedeutung haben:

R5 gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R7 gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

5

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

10

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

15

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11 R12, R13, R14, R21 und R22 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

20

Können Reste oder Substituenten mehrfach in den Verbindungen der Formel I auftreten, wie zum Beispiel O-R12, so können sie alle unabhängig voneinander die angegebenen Bedeutungen haben und gleich oder verschieden sein.

25

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B. Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze), Trometamol (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol), Diethanolamin, Lysin, oder Ethylendiamin.

30



Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel Trifluoracetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-  
5 Anwendungen.

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen,  
10 in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem.  
15 Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen  
20 Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf  
25 Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

Unter einem Arylrest wird ein Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, Tetrahydronaphthyl-, alpha- oder beta-Tetralon-, Indanyl- oder Indan-1-on-ylrest verstanden.

30 Die hier verwendeten Begriffe "Heterocyclischer Ring" bzw. "Heterocyclischer Rest" beziehen sich auf Heteroarylreste und Heterocycloalkylreste, die sich aus 3 bis 10 glieddrigen Kohlenstoffringen ableiten, in denen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch ein oder mehrere Atome, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel

und Stickstoff, ersetzt sind.

Geeignete "Heterocyclische Ringe" bzw. "Heterocyclischer Reste" sind Acridinyl, Azocinyl, Benzimidazolyl, Benzofuryl, Benzothienyl, Benzothiophenyl, Benzoxazolyl, Benzthiazolyl, Benztriazolyl, Benztetrazolyl, Benzisoxazolyl, Benzisothiazolyl, Benzimidazalinyl, Carbazolyl, 4aH-Carbazolyl, Carbolinyl, Chinazolinyl, Chinolinyl, 4H-Chinolizinyll, Chinoxalinyll, Chinuclidinyll, Chromanyl, Chromenyl, Cinnolinyl, Decahydrochinolinyl, 2H,6H-1,5,2-Dithiazinyl, Dihydrofuro[2,3-b]-Tetrahydrofuran, Furyl, Furazanyl, Imidazolidinyl, Imidazolinyl, Imidazolyl, 1H-Indazolyl, Indolinyl, Indolizinyll, Indolyl, 3H-Indolyl, Isobenzofuranyl, Isochromanyl, Isoindazolyl, Isoindolinyl, Isoindolyl, Isochinolinyl (Benzimidazolyl), Isothiazolyl, Isoxazolyl, Morpholinyl, Naphthyridinyl, Octahydroisochinolinyl, Oxadiazolyl, 1,2,3-Oxadiazolyl, 1,2,4-Oxadiazolyl, 1,2,5-Oxadiazolyl, 1,3,4-Oxadiazolyl, Oxazolidinyl, Oxazolyl, Oxazolidinyl, Pyrimidinyl, Phenanthridinyl, Phenanthrolinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiinyl, Phenoxazinyl, Phthalazinyl, Piperazinyl, Piperidinyl, Pteridinyl, Purynyl, Pyranyl, Pyrazinyl, Pyroazolidinyl, Pyrazolinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyridooxazole, Pyridoimidazole, Pyridothiazole, Pyridinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, 2H-Pyrrolyl, Pyrrolyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, 6H-1,2,5-Thiadiazinyl, Thiazolyl, 1,2,3-Thiadiazolyl, 1,2,4-Thiadiazolyl, 1,2,5-Thiadiazolyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, Thienyl, Triazolyl, Tetrazolyl und Xanthenyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Umfasst sind weiterhin ein oder mehrfach benzoannelierte Derivate dieser Heterozyklen.

Die Verbindung(en) der Formel (I) können auch in Kombination mit weiteren Wirkstoff verabreicht werden.

Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten.

5 Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke  
10 können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten.

Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg  
15 enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und  
20 nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die  
25 erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

30 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten

Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Poylvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglykole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt

werden.

Als weitere Wirkstoffe für die Kombinationspräparate sind geeignet:

Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe [www.lantus.com](http://www.lantus.com)) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO 99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmiteleinnahe verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiqueside, Pamaqueside, verabreicht.

- 5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

- 10 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

- 15 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

- 20 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

- Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

- 25 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

- 30 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CI-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.



Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in  
5 Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-[(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinyl-methoxy]phenyl)methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.  
10

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem  $\alpha$ -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der  
15 Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibenclamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose,  
20 Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CART-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated  
25 transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure-{4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl}-amid Hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-  
30 2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)) , Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-

[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff Hydrochlorid (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)),  
 5 CRF BP-Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten,  $\beta$ 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol Hydrochlorid (WO 01/83451)), MSH (Melanocyt-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. {2-[4-(4-Chloro-2,5-dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl}-essigsäure  
 10 Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)), Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin- und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-benzofuran-7-yl)-piperazin-Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen  
 15 (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isochinolin-2-carbonsäuretertiärbutylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2- oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. Drugs of the  
 20 Future (2001), 26(9), 873-881), DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- $\beta$ -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;  
 25 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

30 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

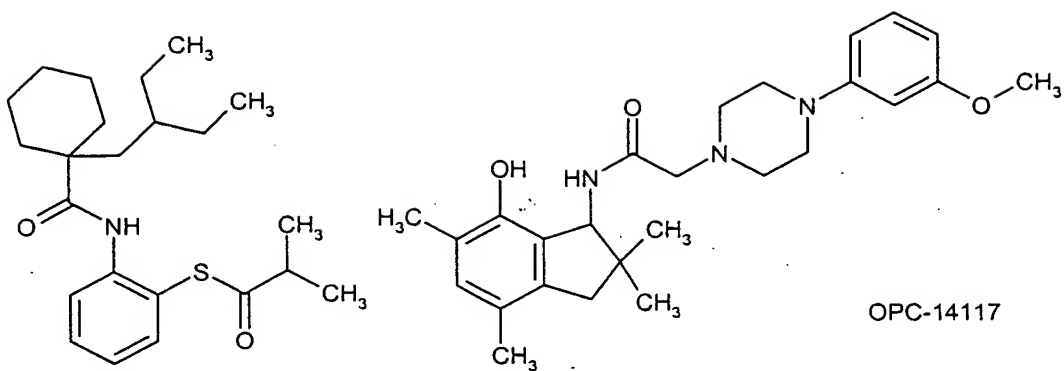
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

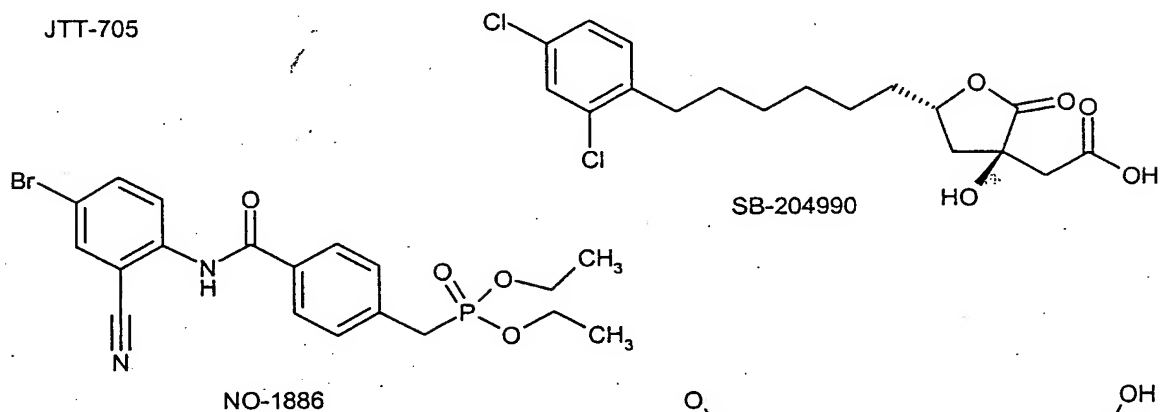
Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

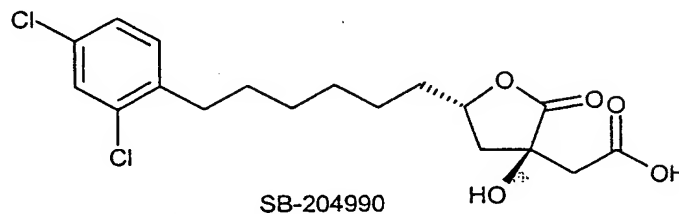
- 5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/ Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, ADVANCES IN THERAPY (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.
- 15 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.



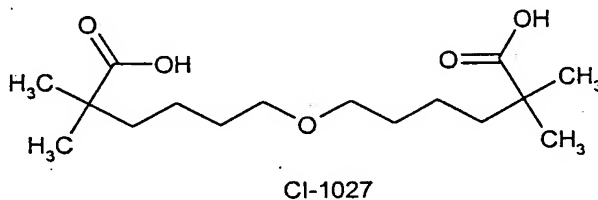
JTT-705



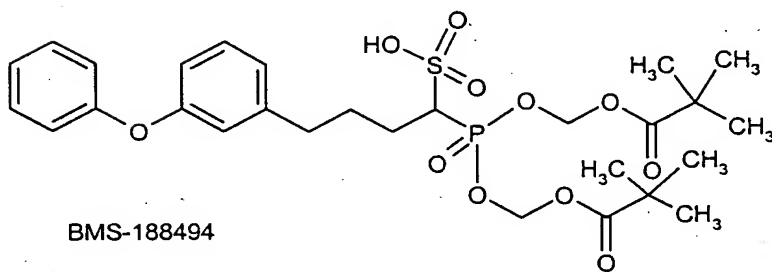
SB-204990



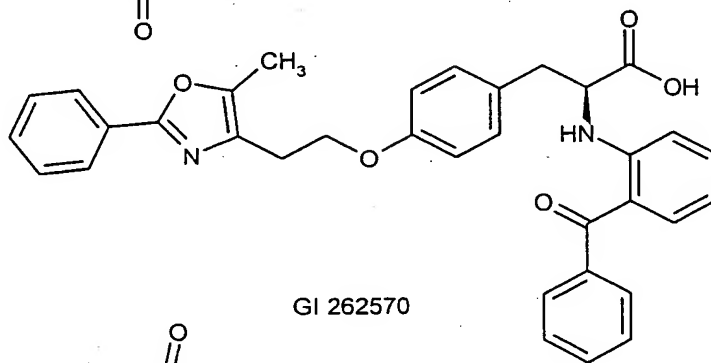
CI-1027



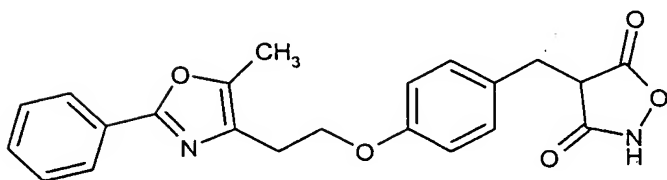
BMS-188494



GI 262570



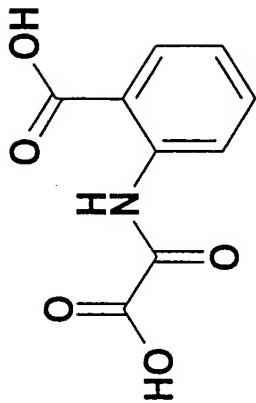
JTT-501



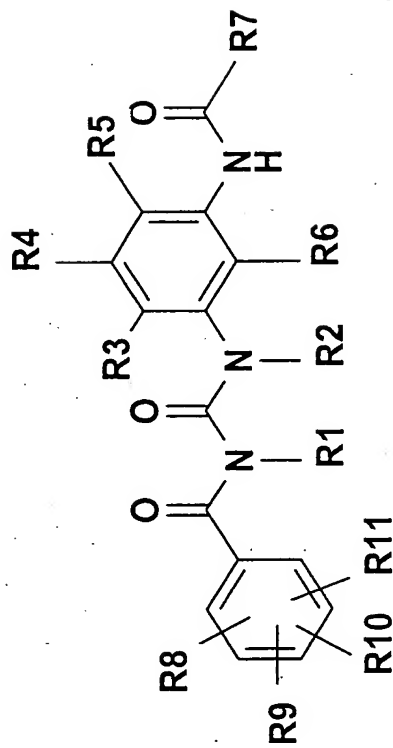
Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Ein exakt analoges Beispiel zu Verbindungen der Formel I ist in WO 9946236 nicht  
5 aufgeführt. Als ähnlichste Verbindung wurde deshalb Vergleichsbeispiel A  
ausgewählt. Die Verbindungen dieser Anmeldung heben sich von dem  
Vergleichsbeispiel A durch eine erhöhte Aktivität an der Glycogen Phosphorylase a  
ab, siehe Tabelle 2.

Vergleichsbeispiel A:

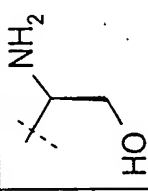


5 Tabelle 1: Beispiele der Formel I



Bsp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9, R10, R11
1	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
2	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
3	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H

Bsp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9, R10, R11
4	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
5	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
6	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
7	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
8	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
9	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
10	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
11	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
12	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
13	H	H	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
14	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
15	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
16	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
17	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
18	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
19	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
20	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
21	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
22	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
23	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
24	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
25	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
26	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOH	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
27	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
28	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	3-Pyridinyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
29	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Thienyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
30	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
31	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cyclopropyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
32	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Furanyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
33	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cyclopentyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H

Bsp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9, R10, R11
34	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Methoxyphenyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
35	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	1-Propen-1-yl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
36	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Fluorophenyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
37	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Benzyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
38	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	5-Methoxy-benzofuran-2-yl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
39	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	5-Chlorobenzofuran-2-yl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
40	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Fluorophenyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
41	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	3-Methoxyphenylmethyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
42	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	1H-indol-3-yl-carbonyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
43	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Isopropyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
44	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Cyclobutyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
45	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	3-Fluorophenyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
46	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	1-Buten-4-yl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
47	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	n-Bu	2-Cl, 4-F, 5-F, H
48	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
49	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OCOCCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
50	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	i-Pr	2-Cl, 4-F, 5-F, H
51	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Trifluoromethoxyphenyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
52	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
53	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
54	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Methylaminomethyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
55	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
56	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H		2-Cl, 4-F, 5-F, H
57	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	1-Butin-4-yl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
58	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
59	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Ethoxymethyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H
60	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	Propargyl	2-Cl, 4-F, 5-F, H



Bsp.	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8, R9, R10, R11
61	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CHF <sub>2</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
62	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
63	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	COOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
64	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
65	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
66	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
67	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
68	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
69	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
70	H	H	OCF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
71	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
72	H	H	N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
73	H	H	N-Pyrrolidinyl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
74	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
75	H	H	N-Pyrrolidinyl	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
76	H	H	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
77	H	H	N-Pyrrolidinyl	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
78	H	H	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-Cl, H, H
79	H	H	H	H	H	H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	2-Cl, 4-Cl, H, H
80*	H	H	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-Cl, H, H
81	H	H	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-Cl, H, H
82	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-Cl, H, H
83	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-Cl, H, H
84	H	H	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
85	H	H	Cl	H	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
86	H	H	Cl	H	H	H	CH <sub>2</sub> COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H
87	H	H	Cl	H	H	H	COOCH <sub>3</sub>	2-Cl, 4-F, 5-F, H
88	H	H	Cl	H	H	H	COOH	2-Cl, 4-F, 5-F, H

\* liegt als Trifluoressigsäuresalz vor

24.02

Von allen aufgeführten Beispielen wurde ein Massenspektrum oder HPLC/MS gemessen und in diesem der Molpeak (Molmasse +  $H^+$ ) nachgewiesen.

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

#### Glykogenphosphorylase a Aktivitätstest

- 5 Der Effekt von Verbindungen auf die Aktivität der aktiven Form der Glykogenphosphorylase (GP<sub>a</sub>) wurde in der umgekehrten Richtung, durch Verfolgen der Glykogensynthese aus Glukose-1-Phosphat an Hand der Bestimmung der Freisetzung von anorganischem Phosphat, gemessen. Alle Reaktionen wurden als Doppelbestimmungen in Mikrotiterplatten mit 96-Vertiefungen (Half Area Plates, 10 Costar Nr. 3696) durchgeführt, wobei die Änderung der Absorption auf Grund der Bildung des Reaktionsprodukts bei der weiter unten spezifizierten Wellenlänge in einem Multiskan Ascent Elisa Reader (Lab Systems, Finnland) gemessen wurde.
- Um die GP<sub>a</sub> Enzymaktivität in der umgekehrten Richtung zu messen, wurde die Umwandlung von Glukose-1-Phosphat in Glykogen und anorganisches Phosphat 15 nach der allgemeinen Methode von Engers et al. (Engers HD, Shechosky S, Madsen NB, Can J Biochem 1970 Jul;48(7):746-754) mit folgenden Modifikationen gemessen: Humane Glykogenphosphorylase a (zum Beispiel mit 0,76 mg Protein / ml (Aventis Pharma Deutschland GmbH), gelöst in Pufferlösung E (25 mM  $\beta$ -Glyzerophosphat, pH 7,0, 1 mM EDTA und 1 mM Dithiotreitol) wurde mit Puffer T (50 20 mM Hepes, pH 7,0, 100 mM KCl, 2,5 mM EDTA, 2,5 mM  $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ ) und Zusatz von 5 mg/ml Glykogen auf eine Konzentration von 10  $\mu$ g Protein/ml verdünnt.
- Prüfsubstanzen wurden als 10 mM Lösung in DMSO zubereitet und auf 50  $\mu$ M mit Pufferlösung T verdünnt. Zu 10  $\mu$ l dieser Lösung wurden 10  $\mu$ l 37,5 mM Glukose, gelöst in Pufferlösung T und 5 mg/mL Glykogen, sowie 10  $\mu$ l einer Lösung von 25 humaner Glykogenphosphorylase a (10  $\mu$ g Protein/ml) und 20  $\mu$ l Glukose-1-Phosphat, 2,5 mM zugegeben. Der basale Wert der Glykogenphosphorylase a Aktivität in Abwesenheit von Prüfsubstanz wurde durch Zugabe von 10  $\mu$ l Pufferlösung T (0,1 % DMSO) bestimmt. Die Mischung wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert und das freigesetzte anorganische Phosphat mittels der 30 allgemeinen Methode von Drueckes et al. (Drueckes P, Schinzel R, Palm D, *Anal Biochem* 1995 Sep 1;230(1):173-177) mit folgenden Modifikationen gemessen: 50  $\mu$ l einer Stop-Lösung von 7,3 mM Ammoniummolybdat, 10,9 mM Zinkacetat, 3,6 % Ascorbinsäure, 0,9 % SDS werden zu 50  $\mu$ l der Enzymmischung gegeben. Nach 60

Minuten Inkubation bei 45 °C wurde die Absorption bei 820 nm gemessen. Zur Bestimmung der Hintergrundsabsorption wurde in einem separaten Ansatz die Stop-Lösung unmittelbar nach Zugabe der Glukose-1-Phosphatlösung zugegeben.

- Dieser Test wurde mit einer Konzentrationen von 10 µM der Prüfschubstanz durchgeföhrt, um die jeweilige Hemmung der Glykogenphosphorylase a in vitro durch die Prüfschubstanz zu bestimmen.

10 Tabelle 2: Biologische Aktivität

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
1	99
2	99
3	104
4	97
5	99
6	100
7	100
8	100
10	95
11	96
12	90
13	94
14	91
15	101
16	95
17	100
18	99
19	97
20	95
22	96
25	95
26	97
27	98
28	89
29	98
30	101
31	98
32	102
33	96
34	97

Bsp.	% Inhibition bei 10 µM
35	99
36	101
37	101
38	102
39	101
40	98
41	104
42	83
43	98
44	101
45	97
46	102
47	105
48	97
49	99
50	94
51	92
52	101
53	100
54	100
55	100
56	99
57	99
58	99
59	103
60	103
61	100
62	101
64	101
65	98

Bsp.	% Inhibition bei 10 $\mu$ M
66	100
67	101
68	101
69	100
70	99
71	97
72	96
73	97
74	98
75	100
76	99
77	98
78	86

Bsp.	% Inhibition bei 10 $\mu$ M
79	80
80	98
81	97
82	102
83	103
84	100
85	98
86	95
87	96
88	97

- Vergleichsbeispiel A zeigt keine Inhibition bei einer Konzentration von 10  $\mu$ M und  
 5 11% Inhibition bei einer Konzentration von 100  $\mu$ M.

- Aus der Tabelle ist abzulesen, dass die Verbindungen der Formel I die Aktivität der  
 Glykogenphosphorylase a hemmen und dadurch zur Senkung des  
 Blutzuckerspiegels gut geeignet sind. Insbesondere weisen die Verbindungen der  
 10 Formel I deutlich erhöhte Wirkung gegenüber dem Vergleichsbeispiel A auf.

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Beispiele detailliert beschrieben, die übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

#### Experimenteller Teil:

5

Beispiel 1: N-{3-[3-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-4-methoxyphenyl}-acetamid

a) 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat

10

2-Chlor-4,5-difluorbenzamid wurde in Dichlormethan gelöst, mit 1,5 eq. Oxalylchlorid versetzt und 16 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Hochvakuum eingengt und ohne weitere Reinigung in Stufe b umgesetzt.

15

b) 1-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-harnstoff

20

1 g (5,9 mmol) 2-Methoxy-5-nitroanilin wurden mit 1,3 g (5,9 mmol) 2-Chloro-4,5-difluorbenzoylisocyanat aus Stufe a in 2 ml N-Methylpyrrolidon versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, zweimal mit je 5 ml Acetonitril gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 2,2 g des gewünschten Produktes, das ohne weitere Aufreinigung in Stufe c eingesetzt wurde.

25

c) 1-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-3-(5-amino-2-methoxy-phenyl)-harnstoff

30

2,2 g (5,7 mmol) 1-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-3-(2-methoxy-5-nitrophenyl)-harnstoff wurden in 50 ml Essigsäureethylester auf Siedetemperatur erhitzt und mit 6,4 g (28,5 mmol)  $\text{SnCl}_2$  Monohydrat versetzt. Nach 1 Stunde ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und stellte mit 2 N Natronlauge auf pH 8. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen, die Mutterlauge wurde zweimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Das entstandene Produkt (1,4 g) wurde ohne weitere Reinigung in Stufe d umgesetzt.

d) N-{3-[3-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-4-methoxyphenyl}-acetamid

0,10 g (0,3 mmol) 1-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-3-(5-amino-2-methoxy-phenyl)-harnstoff wurden mit 1 ml N-Methylpyrrolidon, 0,11 g (0,3 mmol) Acetanhydrid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit 20 ml H<sub>2</sub>O verdünnt und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wurde durch präparative HPLC (Säule: Waters Xterra<sup>TM</sup>MS C<sub>18</sub>, 5 µm, 30x100 mm, Laufmittel: A: H<sub>2</sub>O + 0,2 % Trifluoressigsäure, B: Acetonitril, Gradient: 2,5 Minuten 90 % A / 10 % B bis 17,5 Minuten 10 % A / 90 % B) gereinigt. Man erhielt 0,03 g des gewünschten Produktes.

Schmelzpunkt 225-228 °C

Analog zu Beispiel 1 wurden die Beispiele 2-8, 27-62 und 78-88 aus den entsprechenden Nitroanilinen und den entsprechenden Isocyanaten ggf. unter Verwendung üblicher Schutzgruppentechniken hergestellt.

Beispiel 64: N-{3-[3-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-4-trifluormethoxyphenyl}-acetamid

a) 3-Nitro-4-trifluormethoxyanilin

Vorschrift nach *Syn. Commun.* **1988**, *18* (16+17), 2161-2165

3,0 g (17 mmol) 4-Trifluormethoxyanilin wurden in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst, auf 0-10 °C gekühlt und portionsweise mit 2,1 g (17 mmol) Harnstoffnitrat versetzt, so dass die Temperatur nicht 10 °C überstieg. Nach Ende der Zugabe wurde noch 10 Minuten nachgerührt und dann die Lösung auf Eis gegossen. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt (Ausbeute 2,8 g, 75 %).

Das so erhaltene 3-Nitro-4-trifluormethoxyanilin wurde entsprechend der Vorschrift d. für Beispiel 1 mit Acetylchlorid umgesetzt, mit Wasserstoff in Gegenwart von Pd/C hydriert und mit 2-Chlor-4,5-difluorbenzoylisocyanat zum Acylharnstoff umgesetzt.

Schmelzpunkt 216-218 °C

Analog wurden die Beispiele 65 bis 70 hergestellt, indem andere Acylierungsmittel entsprechend Beispiel 1d eingesetzt wurden.

5

Beispiel 73: N-{3-[3-(2-Chlor-4,5-difluorbenzoyl)-ureido]-4-pyrrolidin-1-yl-phenyl}-acetamid

a) N-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-acetamid

10

5,0 g (32 mmol) 2-Fluor-5-nitroanilin wurden mit 10 ml (110 mmol) Acetanhydrid und 0,1 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 1,5 Stunden bei 100 °C gerührt. Die Lösung wurde auf 100 ml Eis/Wasser gegeben, der dabei gebildete Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie (Essigsäureethylester/Heptan 1:1) an Kieselgel gereinigt (Ausbeute 5,4 g, 85 %). Schmelzpunkt 174-176 °C

15

b) N-(5-Nitro-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-acetamid

20

0,5 g (2,5 mmol) N-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-acetamid wurden in einem Druckreaktionsgefäß mit 1 ml (12,6 mmol) Pyrrolidin versetzt und 2,5 Stunden bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit Zitronensäurelösung (10 %) auf pH 4 eingestellt und viermal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. In der wässrigen Phase fiel ein Niederschlag aus. Dieser wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und mit dem Rückstand aus der organischen Phase vereinigt (Ausbeute 0,58 g, 93 %). Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in Stufe c umgesetzt.

25

Schmelzpunkt 210-213 °C

30

c) 5-Nitro-2-pyrrolidin-1-yl-anilin

0,58 g (2,3 mmol) N-(5-Nitro-2-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-acetamid wurden mit 12 ml konz. Salzsäure versetzt und 1,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde



auf 100 ml Eis/Wasser gegeben, mit 2 N Natronlauge neutralisiert und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, wobei man das Produkt quantitativ als roten Feststoff erhielt, das ohne weitere Aufreinigung in für Beispiel 1 beschriebenen Reaktionen a-d  
5 (Umsetzung mit dem Acylisocyanat, Reduktion mit  $\text{SnCl}_2$  und Acylierung mit  $\text{Ac}_2\text{O}$ ) eingesetzt wurde.

Schmelzpunkt 175-180 °C

10 Analog zu Beispiel 73 wurden die Beispiele 71, 72 und 74-77 aus den entsprechenden Aminen und den jeweiligen Acylierungsmitteln ggf. unter Verwendung üblicher Schutzgruppentechniken hergestellt.

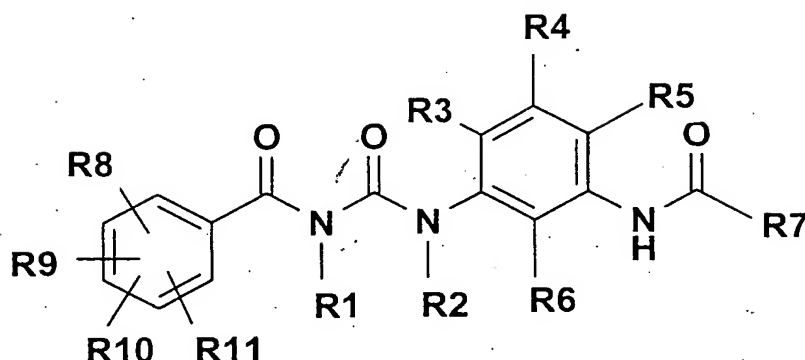
15 Bei der Synthese der Beispiele 19-26 und 63 wurde 4-Amino-3-methoxybenzoesäure analog Beispiel 64a mit Harnstoffnitrat nitriert. Der sich daran anschließende Syntheseweg verlief entsprechend dem in Beispiel 1 dargestellten.

Zur Synthese der Beispiele 9-18 wurden N-(4-Methoxy-2-methylphenyl)-acetamid bzw. N-(2-Methoxy-4-methylphenyl)-acetamid unter üblichen Bedingungen ( $\text{HNO}_3/\text{HOAc}$ ) nitriert, das Amid mit konz. Salzsäure gespalten (analog zu Beispiel  
20 73c) und weiter umgesetzt, wie es für Beispiel 1 beschrieben ist.

Patenansprüche:

1. Verbindungen der Formel I,

5



worin bedeuten

10 R8, R9, R10, R11 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, O-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, O-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein können;

15 R1, R2 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mit OH, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> substituiert sein kann, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-COOH oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylen-COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl;

20 R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, O-Phenyl, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-COOR12, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R13)(R14) substituiert sein können;

25

R7 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen,

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR<sub>12</sub>, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, Heterocyclischer Rest, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR<sub>12</sub>, COOR<sub>12</sub>, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> oder N(R<sub>13</sub>)(R<sub>14</sub>) substituiert sein können und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R<sub>12</sub>, S-R<sub>12</sub>, COOR<sub>12</sub>, N(R<sub>13</sub>)(R<sub>14</sub>), oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

10 R<sub>12</sub> H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,

15 R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

20 wobei R<sub>13</sub> und R<sub>14</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring bilden können, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R<sub>21</sub>)(R<sub>22</sub>) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

25 R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgende Bedeutung haben:

R5 gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R7 gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

5

2. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

10 R8, R9, R10, R11 unabhängig von einander H, F, Cl, Br, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach durch F, Cl oder Br substituiert sein kann;

R1, R2 H;

15

R3, R4, R5, R6 unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, O-Phenyl, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl-COOR12, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12 oder N(R13)(R14), substituiert sein können;

20

25 R7 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR12, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, Heteroaryl, Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen oder Heteroarylcarbonyl, wobei Alkyl, Cycloalkyl, Alkylen, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OR12, COOR12, CONH<sub>2</sub>, CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl]<sub>2</sub> oder N(R13)(R14) substituiert sein können und wobei Aryl und Heteroaryl mehrfach mit F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>, CN, O-R12, S-R12, COOR12, N(R13)(R14), oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl substituiert sein können;

30

R12 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl oder (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, wobei Alkyl, Alkenyl und Alkynyl mehrfach mit F, Cl, Br, OH oder O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein können,

R13, R14 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkynyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylen, COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, COO-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, Phenyl oder SO<sub>2</sub>-Phenyl, wobei der Phenylring bis zu zweifach mit F, Cl, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, COOH, COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder CONH<sub>2</sub> substituiert sein kann; wobei R13 und R14 gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 3-7 gliedrigen, gesättigten heterozyklischen Ring bilden können, der bis zu 2 weitere Heteroatome aus der Gruppe N, O oder S enthalten kann, wobei der heterocyclische Ring bis zu dreifach mit F, Cl, Br, OH, Oxo, N(R21)(R22) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann;

R21, R22 unabhängig voneinander H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgende Bedeutung haben:

R5 gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R7 gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

3. Verbindungen der Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

R8, R9, R10, R11 unabhängig voneinander H, F oder Cl;

R1, R2, R4, R6 H;

R3, R5 unabhängig voneinander H, Cl, OR12, COOR12, N(R13)(R14) oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl;

R7 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F, OR12, COOR12 oder

N(R13)(R14) substituiert sein kann, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkylcarboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylen, COOR<sub>12</sub>, Phenyl, wobei Phenyl mehrfach mit F, OMe oder OCF<sub>3</sub> substituiert sein kann, Benzyl, wobei dessen Phenylring mit OMe substituiert sein kann, Pyridyl, Thienyl, Furanyl, Indolylcarbonyl, Benzofuranyl, wobei Benzofuranyl mit Cl oder OMe substituiert sein kann;

R<sub>12</sub> H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, wobei Alkyl mehrfach mit F substituiert sein kann;

R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub> unabhängig voneinander H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl; und wobei

R<sub>13</sub> und R<sub>14</sub> gemeinsam mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind einen 5-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring bilden können;

wobei Verbindungen der Formel I ausgenommen sind, in denen die Reste gleichzeitig die folgenden Bedeutung haben:

R<sub>5</sub> gleich Halogen oder unsubstituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, R<sub>7</sub> gleich Heterocyclischer Rest oder Heteroaryl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Blutzucker senkende Wirkstoffe.

7. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Statine.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

5 10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung des Typ 2 Diabetes.

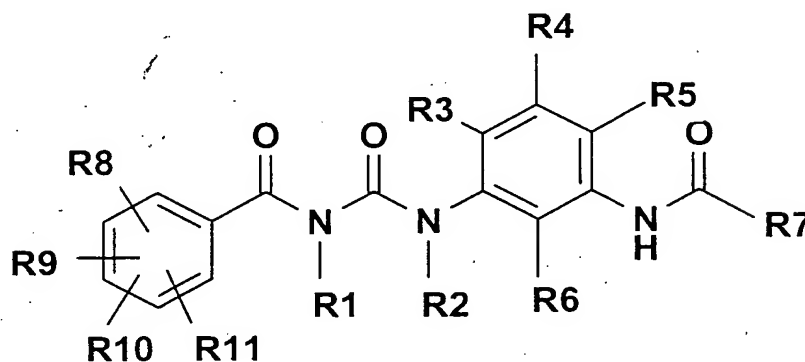
10 11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Blutzucker senkenden Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Blutzuckersenkung.

15 12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

## Zusammenfassung

Carbonylamino-substituierte Acyl-phenyl-harnstoffderivate, Verfahren zu deren  
5 Herstellung und deren Verwendung.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I,



I

10 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch  
verträgliche Salze. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Medikamenten zur  
Prävention und Behandlung von Diabetes Typ 2.

15

20